

Le infezioni del SNC possono interessare

- le membrane di rivestimento: MENINGITE
- il parenchima cerebrale: ENCEFALITE
- il midollo spinale: MIELITE
- in modo diffuso: MENINGOENCEFALOMIELITE

Il SN può anche essere colpito da focolai infettivi localizzati al cervello o al midollo,

ASCESSO, o esternamente: ASCESSO ed EMPIEMA SUBDURALE

MANIFESTAZIONI DELLE INFEZIONI DEL SNC

- Febbre
- Cefalea
- Alterazioni dello stato mentale
- Segni neurologici focali

Le cause più frequenti di meningite sono virali ("meningite asettica")

e batteriche

- Haemophilus influenzae (45%)
- Streptococcus pneumoniae (18%) - *pneumococco*
- Neisseria meningitidis (14%) - *meningococco*
- < 1 mese: Streptococcus agalactiae
- 1 mese-4 anni: HI
- 5-29 anni: NM

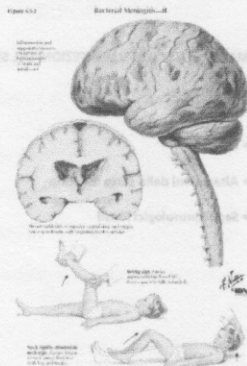
Cause meno comuni di meningite acuta sono rappresentate da condizioni non infettive:

- LES
- Farmaci antiinfiammatori non-steroidi,
- Sindrome di Behçet

MENINGITE BATTERICA ACUTA

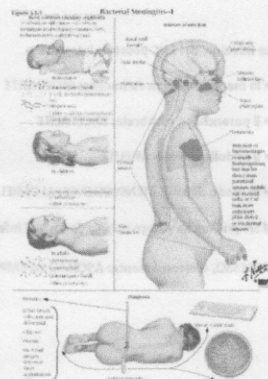
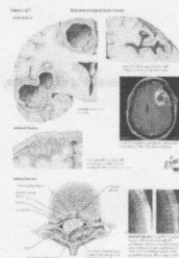
Caratteristiche cliniche precoci: febbre, fotofobia, irritabilità, rigor, preservazione dello stato mentale, ed assenza di segni di lato e di papilledema

In alcuni casi: confusione, ottundimento, coma



Condizioni predisponenti:

infezione delle vie respiratorie, della mastoide, dei seni paranasali, interventi neurochirurgici



MENINGITE BATTERICA

Incidenza: 50-100/100.000/anno 70% < 5 anni

Neonati: E. coli, strepto B, pseudomonas, listeria

Fattori importanti: età del paziente, malattie concomitanti, infezione nosocomiale o di comunità

Individui splenectomizzati o con anemia falciforme: SP

Traumi cranici o interventi neurochirurgici: stafilo, G-e

Immunodepressi o anziani: G-enterici, LM, SP

Manifestazioni cliniche

Nei bambini: febbre ($>38.5^{\circ}\text{C}$), rigidità nucale (77%), letargia, cefalea, vomito, fotofobia

Leucocitosi periferica

Pressione liquorale $>300\text{ mmH}_2\text{O}$ e PIC $>600\text{ H}_2\text{O}$

Crisi epilettiche nel 30-40% dei casi nei primi giorni

Rash maculo-papulare: probabile meningococcemia o

malattia virale

La presenza di petecchie o porpora al tronco o

estremità inferiori è suggestiva di meningococcemia

Paralisi di nervi cranici, della motilità oculare,

segni focali, atassia si presentano nel 15%, in

conseguenza di aracnoidite, >PIC, encefalite.

50% iponatriemia da SIADH (letargia, confusione,

crisi epilettiche).



Figure 1. Cerebral Lumbar Meningitis of Septic. A composite of three images showing inflammatory cell infiltration in the meninges. The top image shows a high magnification view of the meninges with many small, dark-staining cells. The middle image shows a lower magnification view of the meninges with a dense infiltrate of inflammatory cells. The bottom image shows a higher magnification view of the meninges with a dense infiltrate of inflammatory cells.

Adulto: infezione delle vie aeree superiori e segni meningei

Causa più frequente: S.P

Cause predisponenti: otiti, sinusiti, alcolismo, diabete

Anziano: febbre, disorientamento, stupore, rigor (50%), cefalea (20%)

*Distinguere tra rigidità nucale (collo rigido alla flessione ma non alla rotazione laterale), rigidità cervicale (da spondilosi) e ipertono (Parkinson).

Approccio diagnostico

Neuroimaging prima della puntura lombare solo in

presenza di coma, papilledema, disturbi focali

CSF: 1) pressione CSF (200-500 mm H2O) (vn <180)

2) pleocitosi con 50-10.000 bianchi per mm3

3) neutrofilia

4) aumento proteico e riduzione del glucosio

5) batteri allo striscio e crescita alle colture

6) PCR

Culture ematiche positive nel 40% dei casi.

Test serologici per antigenemie batteriche (HI, NM, SP)



Figure 2. Gram stain of cerebrospinal fluid (CSF) showing Gram-negative diplococci. The bacteria are arranged in pairs, which is characteristic of Neisseria meningitidis.

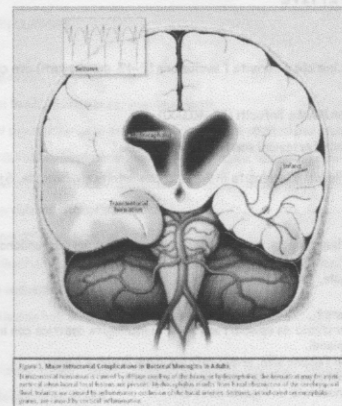


Figure 3. Axial CT scan of the head showing bilateral paranasal opacification. The label 'Paranasal opacification' points to the affected areas. The image shows a cross-section of the head with the paranasal sinuses filled with a dark, opaque material, indicating inflammation or infection.

MENINGITI VIRALI E MENINGITE ASETTICA

Meningite asettica si riferisce a sindromi cliniche di infiammazione meningea

dove non vengono identificati i comuni agenti batterici nel liquor

Implicita nella definizione sono la benignità e l'assenza di segni parenchimali.

La maggior parte è da virus, batteri, micoplasmi, funghi

Altre cause: malattie autoimmuni, farmaci, tumori

Enterovirus (70 sierotipi di Picornaviridae comprendenti polio, coxsackie, echo)

La sintomatologia varia con l'età del paziente.

Neonati: malattia sistemica da possibile contaminazione transplacentare.

Febbre, vomito, rash, anoressia, rigidità nucale e bulging.

Manifestazioni sistemiche: necrosi epatica, miocardite, enterocolite.

Morbidità e mortalità del 70% e 10%.

Febbre bifasica (segni costituzionali-risoluzione-meningite)

Adulti: cefalea, fotofobia, vomito e anoressia con faringite, diarrea, mialgie.

Durata: 1 settimana.

CSF: 100-1000 cellule con PMN all'inizio con profilo linfocitario dopo 8-48 ore

Tattamento: immunoglobuline.

CAUSE NON INFETTIVE

LES

Come manifestazione iniziale o durante l'evoluzione (2-4% dei pazienti) con cefalea, febbre e rigidità nucale.

Pleocitosi liquorale con PMN e linfociti (50-40.000)

In alcuni pazienti le manifestazioni sono legate a NSAID.

NSAID sono stati collegati a meningite in pazienti con artrite reumatoide, Sjogren

Farmaci

Immunoglobuline, carbamazepina, citosina arabinoside, antibiotici (rispondono agli steroidi)

Pleocitosi postcomiziale, da astinenza alcoolica, postictale

Meningite di Mollaret

Malattia rara caratterizzata da episodi ricorrenti di meningite asettica con intervalli asintomatici tra gli episodi.

Sintomi fulminanti con febbre alta, grave cefalea, algie nucleari e lombari.

Pleocitosi liquorale mista con cellule mononucleari giganti.

Studi recenti hanno mostrato un legame con HSV.

MENINGITI SUBACUTE E CRONICHE (MSC)

Si manifestano nel corso di settimane, mesi, anni.

I sintomi possono essere fluttuanti, nel qual caso possono essere confuse con le meningiti acute ricorrenti.

Sebbene nelle MSC cefalea, febbre, rigidità nucale e alterato stato di coscienza possano

somigliare a quelli delle forme acute, il decorso è differente

L' inizio è graduale, spesso senza evidenti

condizioni predisponenti

La febbre e' meno prominente mentre

prevalgono la *letargia*, ed i

segni neurologici focali

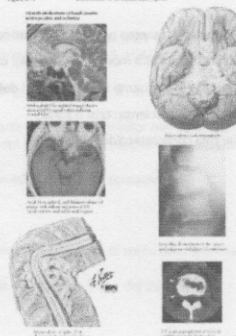
Cause infettive: tubercolosi, criptococchi,

spirochetosi, coccidiodomicosi e istoplasmosi

Non infettive: LES, sarcoidosi, meningite

carcinomatosa

Figure 47-4 Evolution of brain abscess



ASCESSI CEREBRALI

Cause: batteri, micobatteri, funghi, parassiti (protozoi, elminti)

Incidenza: 0.4-0.9 casi per 100.000 (aumentata in pazienti immunosoppressi)

Fattori predisponenti: HIV, terapie immunosoppressive, interventi neurochirurgici, traumi, mastoidite, sinusite, infezione dentaria, cause sistemiche (endocardite o batteriemia)

Batteri: 50% dei casi per continuità, 30% per disseminazione ematogena

Meccanismi patogenetici sono condizione-dipendenti

Terapia immunosoppressiva (trapianti OS, staminali): Nocardia, 90% funghi (aspergillo e candida)

HIV: TBC, Toxoplasma

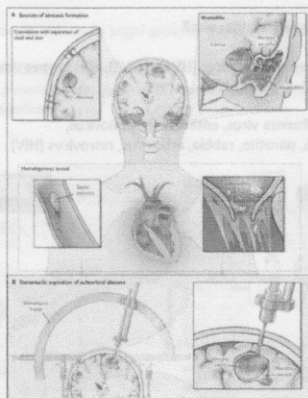
Interventi neurochirurgici o traumi cranici: Staphylococcus aureus e S. epidermidis, bacilli G-

Diffusione per contiguità da foci parameningei (orecchio medio, mastoide, seni): streptococco, stafilococco, polimicrobi (anaerobi e bacilli G-)

Diffusione ematogena: malattie cardiache (endocardite e difetti congeniti), polmonari (fistole A-V), foci a distanza (cute, seni, denti): Stafilococco o polimicrobici

Stadio precoce: cerebrita con successiva infiammazione perivascolare, necrosi centrale, edema

Stadio florido: capsula attorno al centro necrotico con accumulo di fibroblasti e neovascolarizzazione



MANIFESTAZIONI CLINICHE

Cefalea: più frequente

Febbre e alterato livello di coscienza: spesso assenti

Segni neurologici dipendono dalla sede e possono essere sfumati per giorni/settimane

Disturbi comportamentali in pazienti con ascessi frontali o temporali a destra

Ascessi del tronco o cervelletto: paralisi di nervi cranici, disturbi della marcia, oppure cefalea o alterata stato mentale da Idrocefalo

Crisi epilettiche nel 25% dei pazienti all'esordio

Manifestazioni cliniche più evidenti con l'aumento delle dimensioni e dell'edema (spesso mascherati dalla sedazione o dalla infezione sottostante)

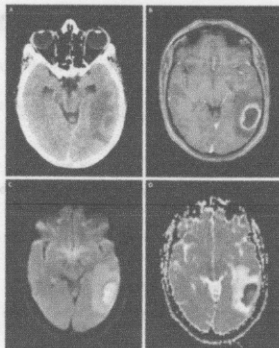
Pazienti con diffusione batterica ematogena presentano all'esordio segni sistemic

Diagnosi differenziale: tumori, stroke, meningite, ascessi epidurali, empiema subdurale, linfoma cerebrale primitivo in HIV

DIAGNOSI STRUMENTALE

TAC cranio con contrasto: sede, numero e localizzazione degli ascessi

RMN: differenziazione da masse tumorali e cistiche



A (TAC): ascesso parietale sinistro con centro ipodenso, anello isodenso ed area circostante ipodenso (edema)

B (RMN T1 con mdc): centro ipointenso, enhancement ad anello della parete, con zona circostante ipointensa (edema)

C: Diffusion-weighted MRI (grado di diffusione dell'acqua)

D: Apparent-diffusion-coefficient Imaging

COMPLICAZIONI E OUTCOME

Rottura dell'ascesso nel sistema ventricolare esita in ventricolite (spesso con idrocefalo) con associata alta mortalità (27-85%); catetere per drenaggio esterno

Idrocefalo: frequente in negli ascessi della fossa cranica posteriore

Disturbi di coscienza: crisi o stato

Terapia corticosteroidica: edema

ENCEFALITI ACUTE

La sindrome clinica delle encefaliti condivide molte caratteristiche con la meningite, con la quale spesso coesiste, sotto forma di meningoencefalite

Nelle infezioni primarie da arbovirus o enterovirus sono presenti segni sistemici di malattia con nausea e vomito

L'encefalite può essere focale o diffusa e causa:

- Alterazioni delle funzioni corticali superiori
- Crisi generalizzate
- Crisi focali (herpes)

Cause non virali: Rickettsia, Mycoplasma, Bartonella, Whipple, Toxoplasma

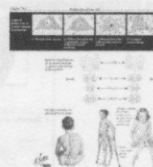
ENCEFALITE CRONICA

Inizio graduale, poco febbrile, evoluzione in settimane/mesi

Cause di meningoencefalite: virali

DNA virus: herpes simplex virus (HSV1, HSV2), altri herpes virus (HHV6, EBV, VZV, citomegalovirus), adenovirus

RNA viruses: influenza virus, enterovirus, poliovirus, morbillo, rosolia, parotite, rabbia, arbovirus, retrovirus (HIV)



ENCEFALITE DA HERPES SIMPLEX

La famiglia degli herpesviridae umani (HHV) comprende l'herpes simplex (HSV-1 e HSV-2), varicella zoster (VZV), Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), HHV-5, HHV-6, HHV-7, HHV-8

Caratteristica: abilità a rimanere latenti nei neuroni gangliari (HSV, VZV) o nei linfociti B (EBV)

HSV-1 (herpes orale) è responsabile per la maggior parte dei casi di encefalite nell'adulto con emorragie petecchiali e necrosi simmetriche a livello dei lobi temporali mediali e frontobasali

HSV-2 (genitale) causa encefalite erpetica nel neonato ed in alcuni casi sporadici

HSV-1 e HSV-2 associati con mielite

HSV-2 è responsabile di meningite nell'adulto (ad evoluzione benigna), di solito in concomitanza con infezione genitale erpetica

I meccanismi del danno cellulare sono verosimilmente mediati dal virus e dal sistema immunitario

In 1/3 dei casi l'EE è il risultato di infezione primaria

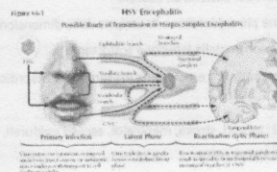
In 2/3 è causata da una infezione ricorrente, o riattivazione di una infezione latente cerebrale

L'HV è stato ritrovato in circa il 35% di casi autopsici senza evidenza di malattia neurologica

L'infezione cerebrale avviene attraverso il trasporto del virus via V NC o il nervo olfattorio

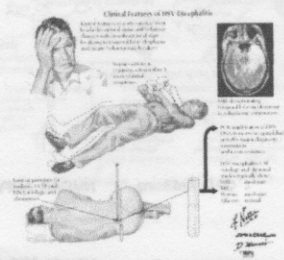
Frequenza: 2-4 casi all'anno/milione di individui

Mortalità: 70% nei casi non trattati; 19-28% nei casi trattati; deficit neurologici moderati e severi nei sopravvissuti



L'EE è una malattia subacuta che causa segni generali e di disfunzione focale del SNC

Sintomi e segni tipici includono: febbre, cefalea, disturbi di tipo psichiatrico, disfasia, crisi epilettiche focali e generalizzate, disturbi di memoria, deficit motori focali, vomito, raramente papilledema



ASCESSI CEREBRALI

Cause: batteri, micobatteri, funghi, parassiti (protozoi, elminti)

Incidenza: 0.4-0.9 casi per 100.000 (aumentata in pazienti immunosoppressi)

Fattori predisponenti: HIV, terapie immunosoppressive, interventi neurochirurgici, traumi, mastoidite, sinusite, infezione dentaria, cause sistemiche (endocardite o batteriemia)

Batteri: 50% dei casi per continuità, 30% per disseminazione ematogena

Meccanismi patogenetici sono condizione-dipendenti

Terapia immunosoppressiva (trapianti OS, staminali): Nocardia, 90% funghi (aspergillo e candida)

HIV: TBC, Toxoplasma

Interventi neurochirurgici o traumi cranici: Staphylococcus aureus e S. epidermidis, bacilli G-

Diffusione per contiguità da foci parainfiammatori (orecchio medio, mastoide, seni): streptococco, stafilococco, polimicrobi (anaerobi e bacilli G-)

Diffusione ematogena: malattie cardiache (endocardite e difetti congeniti), polmonari (fistole A-V), foci a distanza (cute, seni, denti): Stafilococco o polimicrobi

Stadio precoce: cerebriti con successiva infiammazione perivascolare, necrosi centrale, edema

Stadio florido: capsula attorno al centro necrotico con accumulo di fibroblasti e neovascolarizzazione

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Cefalea: più frequente

Febbre e alterato livello di coscienza: spesso assenti

Segni neurologici dipendono dalla sede e possono essere sfumati per giorni/settimane

Disturbi comportamentali in pazienti con ascessi frontali o temporali a destra

Ascessi del tronco o cervelletto: paralisi di nervi cranici, disturbi della marcia, oppure cefalea o alterata stato mentale da idrocefalo

Crisi epilettiche nel 25% dei pazienti all'esordio

Manifestazioni cliniche più evidenti con l'aumento delle dimensioni e dell'edema (spesso mascherati dalla sedazione o dalla infezione sottostante)

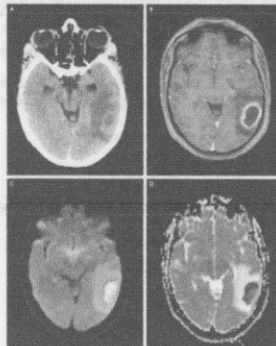
Pazienti con diffusione batterica ematogena presentano all'esordio segni sistemici

Diagnosi differenziale: tumori, stroke, meningite, ascessi epidurali, empiema subdurale, linfoma cerebrale primitivo in HIV

DIAGNOSI STRUMENTALE

TAC cranio con contrasto: sede, numero e localizzazione degli ascessi

RMN: differenziazione da masse tumorali e cistiche



A (TAC): ascesso parietale sinistro con centro ipodenso, anello isodenso ed area circostante ipodensa (edema)

B (RMN T1 con mdc): centro ipointenso, enhancement ad anello della parete, con zona circostante ipointensa (edema)

C: Diffusion-weighted MRI (grado di diffusione dell'acqua)

D: Apparent-diffusion-coefficient (ADC)

COMPLICAZIONI E OUTCOME

Rottura dell'ascesso nel sistema ventricolare esita in ventricolite (spesso con idrocefalo) con associata alta mortalità (27-85%); catetere per drenaggio esterno

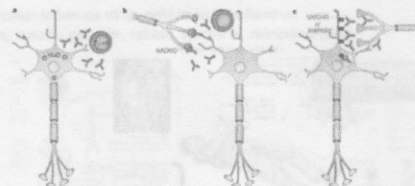
Idrocefalo: frequente in negli ascessi della fossa cranica posteriore

Disturbi di coscienza: crisi o stato

Terapia corticosteroidica: edema

TARGET MOLECOLARI NEURONALI NELLE ENCEFALITI PARANEOPLASTICHE E AUTOIMMUNI

CITOPLASMATICI/NUCLEARI SINAPTICI INTRACELLULARI DI SUPERFICIE



Yo, Hu, Ma2, Ri, Tr

GAD, Antifilina

NMDAR, AMPAR, LGI1, GABA_A

[illegible]

```

graph TD
    A[Alteration of synaptic function  
(memory, behavior, cognition, psychosis)]
    B[Psychiatric disorders]
    C[Refractory seizures, status epilepticus]
    D[Encephalitis of unclear etiology]
    E[Atypical demyelinating syndromes]
    F[Antibodies to NMDAR, AMPAR, and other]
    G[Antibodies to GABAAR, GABAB, NMDAR]
    H[Chorea/breathless post-herpes simplex encephalitis  
(* anti-NMDAR encephalitis)]
    I[Umbilic encephalitis and paraneoplastic antibodies  
(GABAAR, AMPAR)]
    J[Viral Infection]
    K[Cancer]

    A --> B
    A --> C
    A --> D
    A --> E
    F --> A
    G --> A
    H --> A
    I --> A
    J --> A
    K --> A
    D --> L[Frequent presence of any type of antibody to cell surface or synaptic proteins]
  
```

The diagram illustrates the clinical spectrum of autoimmune encephalitis. At the center is a box labeled "Alteration of synaptic function (memory, behavior, cognition, psychosis)". Arrows point from this central box to five categories of clinical manifestations: "Psychiatric disorders", "Refractory seizures, status epilepticus", "Encephalitis of unclear etiology", "Atypical demyelinating syndromes", and "Chorea/breathless post-herpes simplex encephalitis (* anti-NMDAR encephalitis)". Additionally, arrows point from specific antibody types to the central box: "Antibodies to NMDAR, AMPAR, and other", "Antibodies to GABAAR, GABAB, NMDAR", and "Umbilic encephalitis and paraneoplastic antibodies (GABAAR, AMPAR)". A box labeled "Viral Infection" also points to the central box. A box labeled "Cancer" points to the central box. A box labeled "Encephalitis of unclear etiology" points to the central box, and an arrow points from this box to a text box stating "Frequent presence of any type of antibody to cell surface or synaptic proteins".

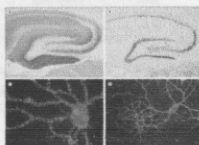
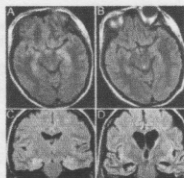
Antigen	Antigen function	Serum association	Symptoms	Mechanism	Prognosis
Endothelial antigens					
Cardiac troponin and creatinemia	Crucial for synthesis of cardiac myofibrils	Serum levels rise if left ventricular function is compromised	Stable cardiac troponin levels suggest left ventricular dysfunction. Creatinine rise in many other conditions	Evidence for both troponin raised and antibody raised in myocardial infarction. Pathogenic role in other forms of heart failure	Not known
Neurotrophins	Important for myelination of sensory axons	Derived from Schwann cells	Diffuse pain syndromes	Antibodies to nerve growth factor	Minor role in health, 5% involved in nerve repair
Endothelial antigens (anti-ET)	Crucial for binding and release of endothelial cells	Strongly associated with atherosclerosis with evidence in patients with high cholesterol	Thrombotic stroke, hypertension	Antibodies to ET bind ET, block ET binding and degradation of ET	ET is a proatherogenic factor, but whether antibodies to ET are protective is not clear
Endothelial cell growth inhibitors (anti-ECGI)	Inhibited cellular growth and angiogenesis	Weakly none	Coronary atherosclerosis with angiogenesis inhibitors	None known	Angiogenesis is vital of patients with poor circulation
Cardiac glycoside binding site	Digitalis-like compounds inhibit sodium/potassium ATPase	Digitalis-like compounds	Cardiotoxicity and bradycardia	Antibodies to the binding site	Nonpathogenic ECG changes, no clinical consequences
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
Insulin	Crucial for binding and release of insulin	High, lower and blood glucose	Diabetes mellitus	Antibodies to insulin binding and transcription of insulin	None of 1000 patients studied, none diagnosed
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin	Small circulating antigen	Coronary atherosclerosis with angiotensin and renin inhibitors	Antibodies to the binding site	None of 200 patients with angiotensin II, none represented
AT2A receptor	Crucial for binding and release of angiotensin				

Encefalite con anticorpi anti-NMADR

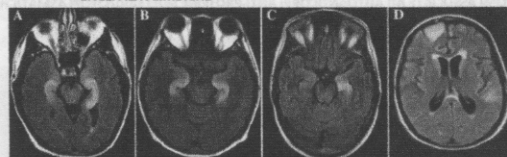
- Quadro clinico
 - 90% donne giovani (<30 aa)
 - **Fase prodromica:** cefalea, febbre
 - **Fase psichiatrica:** ansia, depressione, agitazione, insonnia, psicosi, allucinazioni, alterazioni comportamentali, paranoia, disturbi di memoria, alterazioni del linguaggio
 - **Fase con disturbi del movimento e disturbi di coscienza (10-20 giorni):** ridotto livello di coscienza, discinesie oro-facciali, corea, mioclonia, rigidità, opistotono, crisi epilettiche
 - **Ipoventilazione e instabilità autonoma** che comportano il ricovero in unità intensiva

Encefalite con anticorpi anti-NMADR

- RMN: 50% anomalie FLAIR transitorie (+ippocampo)
- LCS: 90% modesta pleiocitosi (24 linf/mi), 33% ↑ proteine, 25% bande oligoclonali
- EEG: 90% alterato
- ANA, TPO nel 10%
- teratoma ovarico (9-55% dei casi)
- risponde a immunoterapia (steroidi, IVIg, plasmaferesi)
- recidive 25%



ENCEFALITI LIMBICHE

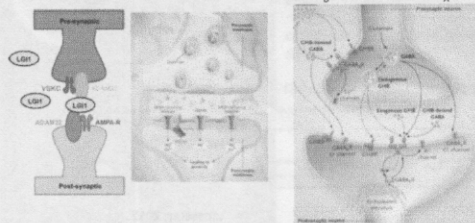


LG1

AMPA

GABA_BR

GABA_AR



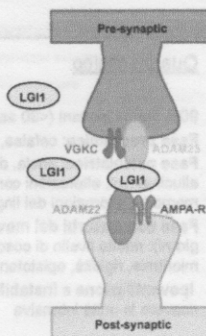
LG1

LG1 è una proteina di secrezione che regola a livello presinaptico i canali del potassio Kv1 e postsinaptico AMPAR

Anti- LG1 e Caspr2 erano assimilati tra gli anticorpi anti complesso VGKC

Ora è noto che LG1 e Caspr2 sono associati a sindromi definite, mentre gli anticorpi anti-complesso VGKC sono non sempre specifici e possono essere riscontrati anche in malattie non autoimmuni come CJD

Uno studio su LCS di 49 casi di CJD definita non mostra la presenza di anti-LG1 e Caspr2



Lancaster, Neurology 2011

Encefalite limbica con anticorpi anti- LG1

- E' la seconda causa di encefalite autoimmune dopo anti-MNADR
Colpisce più frequentemente maschi di mezza età o anziani
- Esordio con deficit di memoria breve termine, confusione, crisi epilettiche frequenti, iponatriemia nel 60% dei casi
- Crisi anticipatorie o concomitanti *facio-brachiali toniche o distoniche*
L'individuazione precoce e il trattamento di queste crisi con immunoterapia possono prevenire l'evoluzione dell'encefalite
- Alcuni pazienti presentano disturbi comportamentali del sonno REM
- L'evoluzione subacuta del declino cognitivo pone la diagnosi differenziale con malattia di Creutzfeldt-Jakob
- Meno del 50% dei casi ha alterazioni liquorali e RMN
- <10% dei casi con LG1 è associato a tumori (timoma, ca polmonare)

Encefalite limbica con anticorpi anti-AMPA

- Quadro clinico e RMN tipico di encefalite limbica con amnesia e confabulazioni
- In alcuni casi presentazione psichiatrica con confusione, agitazione, comportamento aggressivo
- In pazienti con sintomi psichiatrici isolati: RMN e CSF negativi con EEG alterato
- Associata a timoma, tumori polmonari e mammari
- Sintomi responsivi all'immunoterapia con ricadute frequenti e deficit cumulativi dopo ogni ricaduta
- Associata a timomi, tumori polmonari o mammari

Encefalite limbica con anticorpi anti-GABA_BR

- Nel 50% dei casi microcitoma polmonare (negativi per Hu) o tumori neuroendocrini
- Quadro clinico e RMN tipico di encefalite limbica
- Crisi convulsive precoci e frequenti, status epilepticus
- Prognosi migliore rispetto ad anti-Hu
- Alcuni casi con atassia cerebellare o interessamento del tronco cerebrale